FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1968 N° 409

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d' Etat)

PAR

MZALI, Tewfik Mahmoud

Externe des Hôpitaux de Paris
Né le 9 Novembre 1936 à TUNIS

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

ACTION DE L'ACETATE DE NORETHISTERONE SUR LA MUQUEUSE UTERINE

PRÉSIDENT : MONSIEUR LE PROFESSEUR F. LEPAGE

ROGER VEZIN - 48, rue de la Santé - PARIS XIV

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1968 Nº

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d' Etat)

PAR

MZALI, Tewfik Mahmoud

Externe des Hôpitaux de Paris
Né le 9 Novembre 1936 à TUNIS

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

ACTION DE L'ACETATE DE NORETHISTERONE SUR LA MUQUEUSE UTERINE

PRÉSIDENT : MONSIEUR LE PROFESSEUR F. LEPAGE

ROGER VEZIN - 48, rue de la Santé - PARIS XIV

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

15/1/1967

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Gailliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy (Mlle J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET.

1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR . . . . . Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
—	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
— —	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	N...

b) **Professeurs à titre personnel :**

Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
Physiologie	DEJOURS (P.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) GOUGEROT (L.) ROUCAYROL (J.-Cl.) TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) **Professeurs titulaires :**

	MM.
Clinique carcinologique	DENOIX P.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)	LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales — Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
— —	BAUMANN (J.)
— Cochin	LEGER (L.)
— Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
— Saint-Antoine	GOSSET (J.)
— Salpêtrière	SICARD (A.)
— Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)	PADOVANI (P.)
— — — (Beaujon)	CAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales — Bicêtre	DEPARIS (M.)
— Broussais	MILLIEZ (P.)
— Cochin	N...
— Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
— Pitié	DREYFUS (G.)
— Saint-Antoine	CONTE (M.)
— Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
— Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BROUET (G.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique (F. Widal)	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CAROLI (J.)
	DREYFUS (B.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F
	WORMS (R.)
Néphrologie	RICHET (G.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM		MM.
Anatomie pathologique . .	GOUYGOU (Ch.)	Maladies infectieuses . . .	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Biochimie médicale . . .	CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)	Pédiatrie	ROSSIER (A.)
		Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)		
Chirurgie	CERBONNET (G.)	Physiologie	GIRARD (Fr.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (B.)	Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEURS ASSOC ÉS

Hormonologie . . . . . MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologique . . SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté . . . . . M. LENA (J.)
Conseiller administratif . . . . . Mlle CHAINTREUIL (Q.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque . Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs . . . . . Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

A MON PERE,

A MA MERE,

A MES SOEURS,

A MA FAMILLE,

A MES AMIS.

A Monsieur le Professeur F. LEPAGE,

Professeur de Physiologie et de Pathologie Obstétricales

à la Faculté de Médecine de PARIS

Il nous a accueilli dans son Service
au cours de notre Externat,

En remerciement de l'honneur qu'il nous a fait
en acceptant la présidence de cette thèse.

A Monsieur le Professeur Agrégé M. R O B E Y

Cynécologue-Accoucheur des Hôpitaux
de PARIS,

Il nous a accueilli dans son Service
pour y faire fonction d'Interne,

Il nous a inspiré le sujet de la thèse
et nous a guidé dans son élaboration,

Nous lui exprimons notre profonde
et respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur J. DE BRUX

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de PARIS,

Anatomo-Pathologiste de l'Hôpital BOUCICAUT

En remerciement du concours qu'il a bien voulu nous apporter pour l'étude microscopique.

A Monsieur le Docteur R. H E R V E

Cynécologue-Accoucheur des Hôpitaux de

PARIS,

Nous le remercions du concours qu'il a bien voulu

nous apporter pour l'étude anatomo-clinique

de ce travail.

A Monsieur le Docteur S E R G E N T ,

Chef de Laboratoire Maternité de l'Hôpital St Vincent de Paul

En remerciement du concours qu'il a bien voulu nous apporter pour l'étude expérimentale de ce travail.

A Monsieur le Docteur C H E L L I

Gynécologue-Accoucheur des Hôpitaux de TUNIS ,

En témoignage de reconnaissance

pour la sympathie qu'il nous a toujours manifestée.

A MES MAITRES EN EXTERNAT :

Monsieur le Professeur M. LACOMME,

Monsieur le Professeur F. LEPAGE,

Monsieur le Professeur M. LAMY,

Monsieur le Professeur GILBERT-DREYFUS,

Monsieur le Professeur A. SICARD,

Monsieur le Professeur J. HUGUIER,

Monsieur le Professeur Agrégé THOYER ROZAT,

Monsieur le Docteur A. J. BRET

En témoignage de respectueuse reconnaissance.

I N T R O D U C T I O N

On sait que les contraceptifs déterminent en principe le blocage de l'ovulation, l'atrophie de l'endomètre qui devient impropre à la nidation et des modifications des glaires cervicales qui deviennent peu propices à l'ascension des spermatozoïdes.

Mais ces actions pharmacodynamiques varient en qualité et en intensité suivant la nature des principes utilisés qui peuvent dériver du noyau pregnane, du noyau androstane ou surtout du noyau oestrène. Ces derniers sont généralement qualifiés de 19 norstéroïdes et l'un des plus actifs parmi eux est l'acétate de noréthistérone.

Dans un précédent travail, réalisé au Laboratoire de la Maternité de BOUCICAUT, ont été étudiés les effets ovariens de ce corps utilisé en association avec l'éthinyloestradiol.

Nous rapportons ici, pour notre part, les effets sur l'endomètre de l'acétate de noréthistérone combiné à l'éthinyloestradiol, au point de vue clinique et au point de vue expérimental. Au point de vue clinique, nous disposons d'un nombre limité d'observations ; mais le fait particulier est que l'action sur la muqueuse utérine ait été comparée à l'action exercée simultanément sur les ovaires qui ont été examinés et biopsiés par coelioscopie.

Au point de vue expérimental, nous avons précisé les effets du mélange sur la muqueuse des cornes utérines de la lapine vierge et les avons comparés à ceux obtenus dans des conditions identiques avec des progestatifs vrais, progestérone et chlormadinone.

RECHERCHES CHEZ LA FEMME

Nous rapportons ici les observations faites chez des femmes qui ont reçu de l'acétate de noréthistérone et qui ont été l'objet, par la suite, d'examens biopsiques de la muqueuse utérine et des ovaires au cours de coelioscopies.

D'une manière générale, les modifications de la muqueuse utérine observées après administration des différents contraceptifs ont fait l'objet de très nombreuses publications, et ont été schématiquement classées en trois groupe en se basant sur les variations de certains critères tels que : épaisseur de la muqueuse, hauteur des cellules, présence de vacuoles sous-nucléaires et supra-nucléaires (GRANT). A ce titre, les principes qui présentent une forte action progestagène et dont l'Anovlar est un des plus importants, déterminent, lorsqu'ils sont administrés du 5ème au 25ème jour, des effets bien étudiés, en particulier par RICE-WRAY (1963), MAQUEO (1963), JACKSON et LINN (1964), GRANT (1967).

En microscopie optique, ces effets peuvent être résumés de la façon suivante :

- Au point de vue épaisseur, la muqueuse commence d'épaissir tôt, mais la phase de prolifération est courte ; l'épaisseur maxima se situe entre le 8ème et le 11ème jour du cycle, puis l'épaisseur de la muqueuse décroît et l'endomètre devient fin et atrophique pendant tout le reste du cycle.

- Au point de vue cellulaire, les cellules, qui sont le siège de mitoses, présentent une hauteur maximum du 8ème au 11ème jour, puis elles s'aplatissent progressivement. Les vacuoles basales, sous-nucléaires, sont au maximum du 8ème au 11ème jour ; elles disparaissent rapidement et on note, par la suite, la présence de quelques vacuoles supra-nucléaires, apicales.

- Au point de vue du stroma, on note en fin de cycle une réaction pré-déciduale ; à ce moment, le stroma est dense et uniforme, riche en cellules, avec un oedème minime. Les vaisseaux sont plutôt rares, bien que, parfois, des espaces vasculaires puissent être présents. Il n'y a pas d'épines conjonctives (MEARS).

En microscopie électronique, l'étude de la muqueuse a été entreprise par KIRCHOFF ; il a fait les constatations suivantes :

- Dans le cycle ovulatoire normal, il y a une augmentation de taille des mitochondries, dans la zone subnucléaire en particulier ; elles apparaissent entre le 17ème et le 20ème jour du cycle et peuvent atteindre de 3 à 5 .

- Après administration d'ANOVLAR, on observe, à la place, un ratatinement des mitochondries et une augmentation de leur densité qui traduisent, sans doute, des modifications des complexes lipoprotéiques des membranes.

Les cellules du stroma ont augmenté de volume et dans les cas où le traitement a été prolongé, leur diamètre a atteint 50 à 70 , soit 6 à 7 fois le diamètre normal ; mais il n'y a aucune modification anormale de la structure des cellules de ce stroma et toutes les modifications observées tant au niveau du stroma que des cellules sont réversibles après l'arrêt du traitement. Ces aspects de muqueuse atrophique, voisins de ceux constatés avec le Lyndiol par ANCLA, DE BRUX, ROBEY et SIMON, sont fort différents de ceux observés par GRANT, dans le cycle normal et dans les deux autres groupes de contraceptifs.

Dans le cycle normal, en particulier, la hauteur des cellules est maxima du 16ème au 18ème jour du cycle et c'est à ce moment que la charge en vacuoles subnucléaires est au maximum (NOYERS, 1950).

Dans le cas de contraceptifs qui ont une faible action progestagène, ou une forte activité oestrogénique, tel le noréthynodrel, il y a une phase secrétoire débutante modifiée, dans la deuxième moitié du cycle.

Dans le cas de contraceptifs utilisés suivant le traitement séquentiel, telle l'association mestranol-chlormadinone, les oestrogènes provoquent un effet de croissance maxima ; les glandes sont tortueuses ; les cellules présentent des vacuoles basales ; les épines conjonctives sont toutefois moins marquées qu'au cours d'une phase secrétoire tardive normale. Mais la prévention de l'ovulation est incertaine.

Telles sont les principales données relatives à l'effet de l'ANOVLAR sur la muqueuse utérine.

Pour notre part, nous avons étudié un nombre de femmes très limité et sans signification par rapport à ceux de travaux précédemment cités ; mais l'originalité de la recherche est qu'on a comparé l'état de la muqueuse avec l'état des ovaires vérifiés microscopiquement et par biopsie et étudiés histologiquement par DE BRUX.

9 femmes ont été sélectionnées. Elles ont reçu, chaque jour, pendant un ou plusieurs cycles, du 5ème au 25ème jour, un comprimé associant 4 mg d'acétate de noréthistérone et 50 gammas d'éthinyloestradiol.

On a pratiqué une coelioscopie dans les jours suivant la date à laquelle l'ovulation aurait dû se produire d'après leur cycle, un examen histologique de l'endomètre après biopsie pratiquée au cours de la coelioscopie dans tous les cas, et un examen histologique de l'ovaire après biopsie ovarienne dans la plupart des cas.

Au point de vue endométrial, il y avait :

- 2 fois une muqueuse atrophique (Obs. 1 et 7)
- 5 fois une muqueuse subatrophique (Obs. 2, 3, 4, 5, 6).

- 1 fois une muqueuse relativement développée avec aspect lutéal partiel (Obs. N°8),

- et 1 fois une muqueuse normalement développée avec signes d'activité lutéale débutante (Obs. N°9).

Au point de vue ovarien, dans 8 observations, il n'y avait aucun signe d'activité ovarienne récente (Observations N° 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8). Dans un cas, on a trouvé un corps jaune avec présence de sang dans le péritoine (Obs. N° 9).

On voit qu'il y a deux aspects en contradiction avec les données établies par les auteurs précédents et par GRANT en particulier : un dans l'observation 8 et l'autre dans l'observation 9.

Dans l'observation 8, la muqueuse est relativement trophique, les tubes glandulaires, de petite taille, sont relativement nombreux ; le stroma est cellulaire et contient des artérioles spiralées ; cette réaction de la muqueuse s'explique par l'état des ovaires qui présentent tous deux à la biopsie un follicule bordé de cellules granuleuses, relativement trophique.

Dans l'observation 9, l'endomètre présente des tubes glandulaires assez nombreux et un peu contournés ; il y a des vacuoles sous-nucléaires ; le stroma est peuplé de cellules ovalaires dans une trame légère sans artériole spiralée. C'est l'image d'un endomètre qui subit une stimulation oestrogénique paraissant prolongée avec des signes débutants d'action lutéale. Cet aspect s'explique par l'état de l'ovaire gauche qui présentait indiscutablement un corps jaune récent.

On voit donc que l'ANOVLAR provoque généralement une atrophie ou une hypoplasie de la muqueuse, mais que d'autres aspects peuvent s'observer comme dans nos deux observations, où il est probable que l'action des hormones endogènes secrétées par les ovaires a joué un rôle. On trouvera le protocole détaillé de ces constatations dans les observations suivantes résumées à cet effet.

OBSERVATIONS

OBSERVATION Nº 1

Madame CAI ... 26 ans

Une grossesse, avec découverte, lors du premier examen prénatal, d'une malformation hyménéale et vaginale complète, ayant nécessité une opération césarienne. Un enfant vivant.

- Institution d'un traitement à base d'acétate de noréthistérone 4 mg et d'éthinyloestradiol 0,050 mg par voie orale et par jour, du 5ème au 25ème jour du cycle, à partir de Janvier 1967.
- Hospitalisation en Février 1967 pour cure des malformations hyménéale et vaginale, explorées au cours de l'opération césarienne.
- Intervention (débridement de l'atrésie vaginale par voie basse) et coelioscopie le 20 Février 1967 (DDR 1-2-67) soit au 20ème jour du cycle et au 15ème jour sous ANOVLAR.

  Ovaires normaux : pas de follicule en évolution, pas de corps jaune récent, ovaires paraissant au repos.

• BIOPSIE OVARIENNE

Le fragment ovarien (droit) est constitué par un stroma assez cellulaire mais remanié par des travées fibreuses. Le prélèvement contient une petite cicatrice folliculaire et quelques follicules primordiaux atrétiques. Le prélèvement ne contient aucun organite en évolution.

• BIOPSIE D'ENDOMETRE

L'endomètre contient des tubes glandulaires arrondis et allongés, un peu contournés mais sans épines

conjonctives bien différenciées. Les tubes sont bordés par un épithelium cylindro-cubique à noyaux relativement volumineux mais quiescents.

Le stroma cytogène est peuplé d'éléments arrondis et ovalaires. Il est assez dense. Il est traversé par des capillaires modérément congestifs.

C'est l'image d'un endomètre subatrophique quiescent.

OBSERVATION Nº 2

Madame CER ... 35 ans

suivie pour stérilité primaire.

- Administration de 4 mg d'acétate de noréthistérone et 0,050 mg d'éthinyloestradiol par voie orale et par jour à partir du 18 Février 1967 (DDR 13-2-1967).

- Coelioscopie le 1er Mars 1967, au 17ème jour du traitement : Utérus porteur d'un petit myome antérieur pédiculé.
- Trompes fines paraissant normales.
- Ovaire gauche normal.
- Ovaire droit : il semble nettement exister un follicule non rompu. La biopsie portera à ce niveau.

BIOPSIE OVARIENNE :

La large biopsie d'ovaire examinée montre un stroma cortical d'épaisseur normale contenant quelques follicules primordiaux tous quiescents. Plus profondément, on rencontre un follicule à un stade plus avancé de son développement. Il montre, en effet, un antre assez grand, mais des cellules granuleuses pour la plupart pycnotiques et une thèque extrêmement grêle et mince. A côté, on rencontre une cicatrice de follicule atrétique.

BIOPSIE D'ENDOMETRE

La biopsie d'endomètre soumise à l'examen est très peu épaisse. Elle appartient surtout à la zone de régénération. On y rencontre des tubes glandulaires, peu nombreux, bordés par un épithélium d'apparence pluristratifiée, mais sans figure de mitose, dans un stroma essentiellement fibroblastique. La zone fonctionnelle est réduite à quelques lambeaux dont le stroma présente un peu d'oedème.

OBSERVATION Nº 3

Madame CRE ... 39 ans

Suivie pour stérilité primaire

Une biopsie d'endomètre est faite le 20 Décembre 1966 avant traitement par norstéroïdes et en dehors de tout traitement hormonal.

La biopsie a ramené des fragments d'endomètre contenant des glandes réparties de façon inégale.

- Les tubes glandulaires sont soit assez volumineux à contours sinueux, soit dentelés par des épines conjonctives différenciées.
- L'épithelium de bordure de ces tubes est cylindrique, haut, sans figures de mitose, où est le siège de vacuoles secrétoires apicales.
- Les cellules du stroma sont bien différenciées et montrent quelques images de mitose. Elles sont dissociées par de l'oedème et des suffusions hémorragiques.
- Les artérioles ne paraissent pas très différenciées.

C'est l'aspect d'un endomètre présentant des signes de déséquilibre hormonal avec action progestéronique insuffisante.

Pas de signes d'inflammation spécifique.

- Institution, fin Décembre 1966, d'un traitement à base d'acétate de noréthistérone 4 mg et d'éthinyl oestradiol 0.050 mg par voie orale et par jour, du 5ème au 25ème jour du cycle pour deux mois.
- Le 4 Février 1967, coelioscopie (DDR 18-1-1967) soit au 18ème jour du cycle, soit au 13ème jour du traitement.

- Utérus normal, trompes normales, péritoine pelvien normal.
- Ovaire gauche de volume normal ou légèrement supérieur à la normale, pas de follicule évolutif, pas de cicatrice de corps jaune récent ou ancien.

BIOPSIE OVARIENNE :

Le fragment d'ovaire examiné (ovaire gauche) est limité par une corticale qui est le siège d'une fibrose diffuse modérée et qui englobe quelques follicules primordiaux. La profondeur du prélèvement contient une cicatrice hyaline qui représente vraisemblablement un corps jaune ancien, mais le fragment ne contenait ni follicule mature, ni corps jaune récent.

BIOPSIE D'ENDOMETRE :

La préparation contient quelques franges de muqueuse endocervicale polypoïde et des fragments d'endomètre. Ceux-ci sont dilacérés. Les tubes glandulaires sont plutôt petits, arrondis ou allongés. Ils sont bordés par un épithelium cylindrocubique à noyaux assez volumineux mais quiescents. Le stroma cytogène est peuplé de cellules ovalaires et arrondies, sans image de métaplasie déciduale. Il est dissocié par des raptus hémorragiques. Les artérioles ne sont pas différenciées. La muqueuse enfin paraît hypotrophique.

OBSERVATION Nº 4

Madame FEK ... 35 ans

9 grossesses, 6 enfants vivants

- Institution d'un traitement en Juin 1966 à base de lyndiol, pendant deux cycles, puis à base d'acétate de noréthistérone 4 mg et éthinyl oestradiol 0.050 mg, par voie orale et par jour, du 5ème au 25ème jour du cycle, en Août 1966, pendant trois cycles.

- Coelioscopie le 29 Octobre 1966 (DDR 6 Oct. 1966) soit au 23ème jour du cycle et au 19ème jour du traitement.

Coelioscopie assez difficile en raison de l'épaisseur de la paroi. Utérus un peu gros, mais sans myôme évident. Ovaires de volume normal. Aucune trace d'ovulation ni de corps jaune. Trompes normales.

Conclusion : Ovaire quiescent sans traces de follicules ou d'ébauche de corps jaune.

BIOPSIE D'ENDOMETRE :

Les fragments examinés renferment des tubes glandulaires droits, assez espacés, tapissés par un épithelium cylindrique bas, unistratifié, sans figures de mitose. Le chorion cytogène, oedémateux, est très dissocié par des raptus hémorragiques. Il est traversé par des lacunes vasculaires aux parois hyalinisées.

Conclusion : Aspect d'endomètre soumis à un traitement progestagène, déjà prolongé, sans décidualisation du chorion. La muqueuse paraît, en outre, quelque peu hypoplasique. Pas d'endométrite.

OBSERVATION Nº 5

Madame COS ... 30 ans

3 grossesses, 2 enfants vivants

- Institution d'un traitement à base d'acétate de noréthistérone 4 mg, et d'éthinyl oestradiol 0.050 mg. par voie orale et par jour, du 5ème au 25ème jour du cycle.

- Le 27 Février 1967, coelioscopie, soit au 14ème jour du cycle, soit au 10ème jour du traitement médicamenteux. Utérus de volume normal, en position intermédiaire. Trompes droite et gauche normales. Ovaire gauche : blanc, lisse, sans follicule visible. Ovaire droit : petite élévation évoquant un follicule sous-cortical, biopsie portant sur cette zone. A noter l'annexe gauche, en position haute, fixée par le ligament lombo-ovarien. Pas d'endométriose visible.

- BIOPSIE OVARIENNE

L'ovaire montre une albuginée d'épaisseur normale. Dans le stroma cortical, on rencontre des follicules en voie d'atrésie ou atrétiques et des follicules primordiaux non stimulés. On note la hyalinisation importante des parois des vaisseaux du hile.

- BIOPSIE D'ENDOMETRE

L'endomètre examiné est allongé mais peu épais. Son stroma est dense, peuplé de fibroplastes et de cellules réticulaires. Il contient quelques tubes glandulaires dont l'épithélium montre des noyaux quiescents et sans sécrétion apicale. C'est l'aspect d'un endomètre qui a peut-être été abrasé récemment mais qui ne subit, pour l'instant, aucune stimulation hormonale.

OBSERVATION Nº 6

Madame CUI ...

sans enfant, une grossesse interrompue à 3 mois ½

- Institution d'un traitement à base d'acétate de noréthistérone 4 mg et éthinyl oestradiol 0,050 mg par voie orale et par jour, du 5ème au 25ème jour du cycle, fin Octobre 1966 pour deux mois.
- Coelioscopie le 20 Décembre 1966 au 10ème jour du traitement.

Ofaires au repos. Trompes normales. Pas de follicules visibles ni sur l'un ni sur l'autre ovaire. Pas de cicatrices d'ovulations récentes. Pas de marques d'endométriose. Biopsie ovarienne prélevant un fragment de corps jaune ancien sur l'ovaire droit.

- BIOPSIE OVARIENNE :

La biopsie ovarienne montre un stroma riche en follicules primordiaux, contient plusieurs cicatrices de corps jaune, un corps jaune relativement récent, un follicule atrétique hyalinisé, un follicule en croissance avec un petit antre.

C'est l'aspect d'un ovaire ne présentant pas d'organite fonctionnel.

- BIOPSIE D'ENDOMETRE :

L'endomètre est peu épais, caractérisé par des tubes glandulaires relativement peu nombreux, bordés par un épithelium à noyau chromatique, situé au pôle basal des cellules. Les mitoses sont rares. Certains tubes contiennent dans leur lumière une petite secrétion. Le stroma c togène est dense. Les artérioles spiralées sont peu nombreuses.

C'est l'aspect d'un endomètre qui subit l'action des progestatifs.

OBSERVATION Nº 7

Madame LEP ... 26 ans

2 grossesses, 1 enfant vivant

- Deux mois après le deuxième accouchement, apparition de métrorragies abondantes, douloureuses.
- En Mars 1964, intervention chirurgicale (ovariectomie). L'intervention n'a amené aucune amélioration, persistance des métrorragies et des douleurs qui deviennent permanentes, augmentant au moment des règles.
- Institution d'un traitement à base d'acétate de noréthistérone 4 mg et éthinyl oestradiol 0.050 mg par voie orale et par jour, du 5ème au 25ème jour du cycle.
- Coelioscopie le 3 Mars 1967 (DDR 17 Février 1967) soit au 15ème jour du cycle et au 13ème jour du traitement médicamenteux. Ovaire droit restant : follicule visible ne paraissant pas en évolution, à la face inférieure de l'ovaire, deux formations bleutées évoquant l'endométriose péritonéale. Annexe gauche absente. Une adhérence épiploïque va jusqu'au moignon de cicatrice de la corne utérine gauche.

- BIOPSIE OVARIENNE DROITE :

Sur la biopsie d'ovaire droit, on constate un oedème interstitiel et une congestion capillaire. Le stroma contient des follicules primordiaux, plusieurs follicules atrétiques et un follicule ayant atteint un certain volume, mais dont l'évolution a été arrêtée. On voit en outre une cicatrice de corps jaune.

- BIOPSIE D'ENDOMETRE :

La biopsie endométriale comporte du mucus et quelques lambeaux de glandes dans le stroma ; endomètre subatrophique.

OBSERVATION Nº 8

Madame PAM ... 32 ans

suivie à la Consultation de Gynécologie pour avortements spontanés à répétition, liés, semble-t-il, à une malformation utérine découverte à l'hystérosalpingographie.

- Institution d'un traitement à base d'acétate de noréthistérone 4 mg et d'éthinyloestradiol 0,050 mg, par voie orale et par jour, du 5ème au 25ème jour du cycle.
- Le 30 Janvier 1967, coelioscopie (DDR 14-1-1967) soit au 17ème jour du cycle et après dix jours de traitement:
  - . Ovaire droit blanc, bilobé, aspect ficelé : pas d'ovulation, pas de follicule en évolution, pas de cicatrice de corps jaune.
  - . Ovaire gauche normal, un follicule sans albuginée mais immature, pas de cicatrice de corps jaune récent ou ancien.
  - . Trompes normales.
  - . Utérus étalé, pas d'aspect de duplicité extérieure, un petit myome sur la face antéro-gauche.

  La biopsie porte sur les deux ovaires.

- BIOPSIE OVARIENNE

L'un des ovaires montre une albuginée avec un follicule bordé de cellules granuleuses relativement trophiques. L'autre montre un aspect pratiquement identique. Ceci explique la bonne trophicité de l'endomètre.

- BIOPSIE D'ENDOMETRE

Les fragments d'endomètre examinés montrent une muqueuse relativement trophique. Les tubes glandulaires relativement nombreux sont de petite taille, réguliers, bordés par un épithélium à noyau basal, sans gifure de mitose, avec une secrétion dans la lumière de certains. Le stroma est cellulaire avec des plages d'oedème et des suffusions hémorragiques ; il contient des artérioles spiralées de mauvaise qualité mais différenciées. C'est l'aspect d'un endomètre sous progestatif de synthèse mais qui, ici, témoigne d'une trophicité meilleure que celle rencontrée habituellement.

OBSERVATION Nº 9

Madame CHE ... 22 ans,

4 grossesses, 3 enfants vivants

- Institution, en Novembre 1966, d'un traitement à base d'acétate de noréthistérone 4 mg et éthinyl oestradiol 0.050 mg par voie orale et par jour, du 5ème au 25ème jour du cycle pendant trois mois.

- Le 11 Février 1967, coelioscopie (DDR 21 Janvier 1967) soit au 22ème jour du cycle, soit au 18ème jour du traitement. Existence d'un corps jaune récent (3-4 jours) avec lacis vasculaire superficiel au niveau de l'ovaire gauche et d'une secrétion intrapéritonéale (oestrus récent). Impossibilité de pratiquer une biopsie ovarienne.

- BIOPSIE D'ENDOMETRE

Cet endomètre contient des tubes glandulaires allongés et un peu contournés, dépourvus d'épines conjonctives. Les tubes sont assez nombreux, ils sont bordés par un épithelium cylindrique, unistratifié, haut, comportant des vacuoles claires de petites tailles, disposées dans les zones sous - nucléaires. Les figures de mitoses sont absentes. Le stroma cytogène est peuplé de cellules ovalaires dans une trame légère. Il est dissocié par l'oedème et par la congestion et ne contient pas d'artérioles spiralées bien différenciées. C'est l'image d'un endomètre qui subit une stimulation oestrogénique paraissant déjà prolongée sinon très importante. Il existe des signes discrets et débutants d'action lutéale. Pas d'endométrite.

RECHERCHES EXPERIMENTALES

Nous rapportons ici les effets de l'acétate de noréthistérone sur la muqueuse des cornes utérines chez la lapine.

Des recherches de ce genre ont déjà été effectuées chez les rongeurs femelles castrées ; HERTZ et TULNER, d'une part, PINCUS d'autre part, administrant successivement des oestrogènes puis de la 17-éthinyl-nortestostérone ont constaté notamment que ce principe exerçait sur la muqueuse des cornes utérines, des actions pharmacodynamiques voisines de celles de la progestérone ; son activité serait même supérieure à celle de cette hormone et de la pregneninolone. Ces auteurs se sont placés dans les conditions où la progestérone réalise dans la deuxième partie du cycle menstruel un effet synergique et complémentaire.

Nous nous sommes placés, au contraire, dans des conditions expérimentales différentes, et similaires à celles dans lesquelles l'acétate de noréthistérone est utilisé dans un but contraceptif chez la femme. A cet effet, nous nous sommes adressés au sujet entier, en l'occurence à la lapine vierge, pour pouvoir comparer l'état de la muqueuse des cornes utérines à celui des ovaires. Nous avons, d'autre part, utilisé l'acétate de noréthistérone sans folliculinisation préalable, soit isolé, soit associé à l'oestradiol. Une étude comparative a été faite avec la progestérone et la chlormadinone administrées dans les mêmes conditions. On verra que les résultats obtenus chez l'animal sont sensiblement comparables à ceux que nous avons rapportés chez la femme dans le chapitre précédent.

P R O T O C O L E S

50 lapines impubères de 1500 à 2000 g. séparées du mâle, issues d'un même élevage et soumises à un régime standard, ont reçu par voie sous-cutanée, en injections quotidiennes, et à des doses différentes selon les animaux, le principe étudié, seul ou en association avec de petites doses d'éthynyloestradiol.

On a fait varier les doses administrées et la durée d'administration suivant les lots d'animaux. Certains sujets ont reçu à titre comparatif de la progestérone ou de la chlormadinone.

Une première laparotomie a été pratiquée pour vérifier l'état des ovaires et prélever l'un d'eux pour examen histologique.

Une injection de gonadotrophine chorionique, préparée à partir d'urine de femme enceinte de 1 à 3 mois, a été pratiquée dans la veine marginale de l'oreille des animaux à des doses variant de 3, 5, 10 et 20 U.L. 48 h. plus tard, une laparatomie a été pratiquée. On a prélevé l'ovaire restant et les cornes utérines pour pratiquer des coupes en série.

Lorsque la réaction ovarienne a été négative, il a été procédé immédiatement à l'injection d'une dose de gonadotrophine chorionique égale à celle injectée précédemment, pour déterminer la durée du blocage.

La lecture des coupes de muqueuse a été faite suivant la classification de Mac Phail, variant de 0 à 4, suivant l'intensité de la réaction.

Stade 0 : l'endomètre est compact, dense. Il n'y a que peu de glandes réparties dans le stroma. La bordure épithéliale de la cavité est presque continue, n'étant que rarement interrompue par les orifices glandulaires.

Stade 1 : Il existe un début de développement des glandes, mais elles sont fort petites et le stroma profond n'est pas affecté.

Stade 2 : Les glandes croissent en nombre et en longueur. Le tissu glandulaire, plus foncé, semble former une bordure à la cavité ; mais le stroma profond est toujours intact et peu coloré.

Stade 3 : Les glandes s'étendent et pénètrent plus profondément dans le stroma qui apparaît proportionnellement réduit. Les glandes sont toujours étroites.

Le tissu glandulaire a perdu l'apparence d'une bordure autour de la cavité.

Stade 4 : Les glandes pénètrent à proximité du myo - mètre et le stroma est réduit aux proportions comprises entre les replis de l'endomètre.

L'état ovarien, noté à titre comparatif, représente la réponse de la gonade aux sollicitations de l'hormone chorionique. Il est dit POSITIF quand il y a maturation folliculaire, rupture du follicule ou lutéinisation ; ceci démontre que l'ovaire a conservé sa réceptivité, et que l'acétate de noréthistérone n'a exercé aucun effet inhibiteur. Il est dit NEGATIF quand aucune formation n'a été constatée ; ceci donne à penser que l'acétate de noréthistérone a déclenché un état réfractaire transitoire qui a rendu l'ovaire impropre à l'action de l'hormone chorionique.

R E S U L T A T S

Ils sont résumés dans les cinq tableaux suivants.

P R O G E S T E R O N E

Dose quotidienne oestrogènes	Dose quot. progestérone	Durée administr.	Réponse endomètre	Hormone chorio-nique	Réponse ovaire
	2 mg	20 jours	+ aspect syncitial de l'épi-thelium	3 U.L.	+
1 gamma	2 mg	20 jours	0	3 U.L.	+

C H L O R M A D I N O N E

Dose quotidienne	Durée administr.	Réponse endomètre	Dose hormone chorion.	Réponse ovaire
0,20 mg	20 j.	+ aspect syncitial de l'épithelium	10 U.L.	Effet limite douteux
0,25 mg	20 j.	+ aspect syncitial de l'épithelium	5 U.L.	Blocage
0,40 mg	20 j.	+ + +		
1 mg	8 j.	+ + +		

CHLORMADINONE + ETHINYLOESTRADIOL

Dose quot. oestrogènes	Dose quot. Chlormad.	Durée administ.	Réponse endomètre	Hormone chorion.	Réponse ovaire
1,5 gamma	0,20 mg	20 j.	+	10 U.L.	Blocage
0,4 gamma	0,40 mg	20 J.	+++		

ACETATE DE NORETHISTERONE

Dose quotidienne	Durée admin.	Réponse endomètre	Réponse ovaire	Dose hormone chorionique
0,5 mg	20 j.	0	+	3 U.L.
1 mg	20 j.	0	Blocage	3 U.L.
2 mg	10 j.	0	+	10 U.L.
4 mg	10 j.	+	Blocage à 10 UL + à 20 UL	20 U.L.
3 mg	8 j.	+	+ limite	10 U.L.
4 mg	8 j.	+	Blocage	10 U.L.

ACETATE DE NORETHISTERONE + ETHINYLOESTRADIOL

Dose quotidienne oestrogène	Dose quotidienne norstéroïde	Durée administr.	Réponse endomètre	Réponse ovaire	Hormone chorionique
1 gamma	0,5 mg	20 j.	0 aspect syncitial de l'épithelium	+ limite	3 U.L.
1 gamma	1 mg	20 j.	0	+ limite	3 U.L.
25 gammas	2 mg	10 j.	0	+	10 U.L.

On voit donc que les résultats obtenus chez l'animal entier sont fort différents de ceux classiquement décrits chez les sujets castrés et préalablement folliculinisés comme l'ont établi les auteurs précités et comme nous l'avons vérifié nous-mêmes.

L'acétate de noréthistérone ne donne aucune réponse de la muqueuse, quand la dose quotidienne est faible, même si l'administration est prolongée. Il déclenche une faible réaction progestative quand on élève la dose quotidienne à 3 ou 4 mg, même si la durée d'administration est plus courte, mais il faut considérer que ces doses sont relativement élevées en considération du poids de l'animal. L'association de l'éthiny - loestradiol à l'acétate de noréthistérone ne paraît pas renforcer l'activité du principe. La progestérone administrée dans les mêmes conditions à la dose totale de 20 à 40 mg n'a eu qu'une action négligeable. Ce résultat était prévisible, puisqu'une action folliculinique préalable était nécessaire pour que cette hormone exerce ses effets. La chlormadinone, par contre, a fait preuve d'un potentiel progestatif beaucoup plus élevé. Administrée seule, elle a provoqué des transformations de type 3, avec une dose totale de 8 mg. Administrée en association avec l'éthinyloestradiol, elle a donné des effets identiques.

CONCLUSIONS

1.- Complétant un travail précédent, nous avons étudié l'action de l'acétate de noréthistérone en association avec l'oestradiol chez la femme et chez la lapine.

2.- Au point de vue clinique, 9 femmes sélectionnées ont reçu de l'acétate de noréthistérone administré du 5ème au 25ème jour suivant le schéma contraceptif habituel pendant un ou plusieurs cycles ; elles ont été l'objet à une date voisine de l'ovulation présumée, d'une coelioscopie, d'une biopsie ovarienne et d'une biopsie endométriale. 7 fois l'acétate de noréthistérone a déterminé un état atrophique ou subatrophique de la muqueuse. Mais une fois l'endomètre présentait un aspect trophique et une fois un aspet de stimulation oestrogénique prolongé avec des signes débutants d'action lutéale ; l'un des ovaires présentait dans ce dernier cas un corps jaune récent, démontrant indiscutablement que le blocage de l'ovulation n'est pas constant.

3.- Au point de vue expérimental, 50 lapines vierges et entières, sans folliculinisation préalable, ont été traitées en faisant varier les doses et les durées d'administration suivant les différents lots d'animaux.

L'acétate de noréthistérone n'a provoqué aucune réaction de la muqueuse des cornes utérines quand la dose quotidienne administrée était faible, même si la durée d'administration était prolongée.

Il a déclenché une faible réaction progestative dans le cas où la dose quotidienne a atteint 3 ou 4 mg, même si la durée d'administration était plus faible ; mais une telle dose doit être considérée comme élevée en fonction du poids de l'animal et sans équivalence avec celle utilisée en clinique.

La Chlormadinone, employée à titre comparatif dans les mêmes conditions expérimentales, a fait preuve, au contraire, d'un pouvoir progestatif élevé, provoquant notamment des aspects de type 3 de la classification de Mac PHAIL, avec une dose totale de 8 mg.

VU et PERMIS d'IMPRIMER :

Le DOYEN de la FACULTE de MEDECINE DE PARIS :

G. B R O U E T

Le PRESIDENT de la THESE :

F. L E P A G E

Le RECTEUR de l'ACADEMIE de PARIS :

J. R O C H E

BIBLIOGRAPHIE

ANCLA M. SIMON P. DE BRUX J. et ROBEY M.

Modifications endométriales, après administration prolongée de Lynoestrénol - Gyn. et Obst., 1965-64-231.

BROWN J.B. FOTHERBY LORAINE J.A.

The effects of noréthistérone and its acetate on ovarian pituitary function during the monstrual cycle.
the journal of endocrinology 1962-25

CLAVIER C.

Action de l'acétate de noréthistérone sur les ovaires. Etude clinique et expérimentale (Thèse Paris 1968)

GRANT ELLEN C.G.

Hormone Balance of oral contraceptives - The jour. of the British Commonwealth - 1967-74-908

GOIRAN J.P.

Effets du Lynoestrénol sur la muqueuse utérine
(Thèse Paris 1965)

GOLDZIEHER

American journal Obst. and Gyn. - 1964-90-404

HALLER J.

Ovulationshemmung durch Hormone.
George THIEME VERLAG - Stuttgart.

KIRCHOFF H. HALLER J.

Klinische Erfahrungen mit einer ovulationsunterdrückenden Oestrogen Gestagen-Kombination (Anovlar)
Med. KLI. - 1964., 59, 681.

LINN R. JACKSON M.C.N.

Int. journ. fertil. 9 - 75

MAQUEO M.

Amer. journ. Obst. Gyn. - 1963-85-427

MEARS E.

Eugen. Rev. - 1965, 564.

MEARS E.

Oral contraception (édité pour l'International Planned Parenthood Federation).

NOYES R.W. HERTIG A.T. and ROCK J.

Fertil. and steril. - 1950-1-3

PINCUS G. ROCK J. and GARCIA

American jour. Obst. and Gyn. - 1958-75-82.

PINCUS G. and COLL.

Fertility control with oral contraceptives.
Amer. jour. Obst. and Gyn. - 1958-75

RICE-WRAY E. ROSELL A. MAQUEO M. and GOLDZIEHER

Amer. jour. Obst. and Gyn. - 1963-85-427.

ROBEY M. PIAUX G. DUFLOUX C.

Etude expérimentale des progestatifs-retard de synthèse. Gun. et Obst.- 1959-58-3

ROCK J.

Effects of certain 19 norsteroïdes on the normal human menstrual cycle. Science 1956-124-891

TULLNER W.N. HERTZ R.

Progestational activity of certain steroïd 17 spirolactones.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. - 1958-99-451.